

# MÉNINGITE À CAMPYLOBACTER JEJUNI

SKRIPKINA E (1), CANIVET A (2), WAUTIER M (3), MARTINY D (3), HALLIN M (3),  
MEEX C (4), LAYIOS N (5)

**RÉSUMÉ :** Les cas de méningite à *Campylobacter jejuni* restent extrêmement rares. Dans la littérature, on décrit moins de 10 cas à ce jour, alors que l'infection à *Campylobacter* est cependant l'une des causes les plus répandues de gastro-entérite dans le monde. Le point commun de tous ces cas de méningite rapportés semble être la fragilité de la barrière hémato-encéphalique et l'immunodépression, ainsi que le tropisme du *Campylobacter jejuni* pour les tissus neuronaux. La bactériémie à *Campylobacter jejuni* est par ailleurs sous-estimée car le germe est thermophile et des conditions particulières sont nécessaires pour isoler cet organisme dans les hémocultures. La PCR est une alternative intéressante pour le diagnostic microbiologique. Dans le cas décrit, le patient présentait des antécédents d'astrocytome pariéto-temporal droit opéré, avec une transformation anaplasique ayant bénéficié de chimio- et radiothérapie concomitantes. Le patient a été admis avec une gastro-entérite compliquée d'une méningite à *Campylobacter jejuni*. Le diagnostic a été posé initialement sur la coproculture et ensuite par la PCR du liquide céphalo-rachidien. L'évolution a été favorable sous mérépénem.

**MOTS-CLÉS :** *Campylobacter jejuni* - Infection - Méningite

## CAMPYLOBACTER JEJUNI MENINGITIS

**SUMMARY :** Cases of *Campylobacter jejuni* meningitis are extremely rare. In the literature, less than ten cases have been described so far, although *Campylobacter spp* is one of the most common pathogens causing gastroenteritis in the world. Some common stigmata can be found across these cases such as rupture of the blood-brain barrier, immunosuppression, as well as the tropism of *Campylobacter jejuni* for neurological parenchyma. *Campylobacter jejuni* bacteremia is certainly underestimated because *Campylobacter* is a thermophilic bacterium and special conditions are required to isolate this organism in blood cultures. PCR is thus an interesting alternative technique for diagnosis. In our case, a patient with a history of resected astrocytoma, had undergone treatment with chemotherapy and radiotherapy because of anaplastic transformation. The patient was admitted with gastroenteritis and *Campylobacter jejuni* meningitis. The diagnosis was obtained initially on stool cultures and then by PCR of cerebrospinal fluid. The evolution was favorable with meropenem.

**KEYWORDS :** *Campylobacter jejuni* - Infection - Meningitis

## INTRODUCTION

L'infection par *Campylobacter* est une des causes les plus répandues de gastro-entérite dans le monde (1). La prévalence et l'incidence de cette zoonose augmentent en Europe et atteignent 229.213 cas confirmés en 2015 (2). Les vecteurs de transmission sont, principalement, la nourriture et l'eau contaminée (l'infection est favorisée, notamment, par la consommation de viande et de volaille mal cuites), ainsi que les voyages et le contact direct avec les animaux (1). Les signes cliniques habituels sont une diarrhée profuse, accompagnée de fièvre et de vomissements. L'expression clinique est relativement similaire pour les zoonoses à *Campylobacter coli* et *jejuni* (3).

En ce qui concerne les manifestations extra-digestives, elles sont rares et ont été décrites par une bactériémie, une infection pulmonaire, des abcès cérébraux, une arthrite réactionnelle, un syndrome de Guillain-Barré ou encore un cas de méningite (1).

A notre connaissance, seuls quatre cas de méningite spécifiquement à *Campylobacter jejuni* ont été rapportés dans la littérature (2); nous présentons ici le cinquième cas (Tableau I).

## CAS CLINIQUE

Le patient, âgé de 48 ans, est admis aux soins intensifs pour dégradation progressive de son état de conscience sur 48 heures, avec des pics fébriles sporadiques jusque 41°C.

Sur le plan médical, ce patient est essentiellement connu en neurochirurgie pour un astrocytome pariéto-temporal droit opéré en 2012, avec une transformation anaplasique (grade 3) en 2014.

Sa thérapeutique habituelle comprenait l'acide valproïque et le lévétiracétam, en raison de séquelles neurologiques à caractère épileptique.

Dans le cadre de sa pathologie oncologique, suite à la progression de sa maladie en 2019, il était sous radiothérapie (50 Gy en 30 fractions) et chimiothérapie concomitante depuis 5 mois,

(1) Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Cardiologie et des Soins Intensifs, CHC Liège, Belgique.

(3) Département de Microbiologie, LHUB-ULB, National Reference Center for *Campylobacter*, CHU Saint-Pierre, Bruxelles, Belgique.

(4) Service de Microbiologie Clinique, CHU Liège, Belgique.

(5) Service de Soins Intensifs généraux, CHU Liège, Belgique.

**Tableau I. Résumé des quatre cas cliniques rapportés dans la littérature.**

Année publication	Âge et sexe	Facteurs prédisposants	Diagnostic	Traitements et durée	Résultats	Référence
1980	Homme 34 ans	Opéré d'un neuroblastome à l'âge de 5 ans, porteur d'une DVI	Culture LCR	Chloramphénicol pendant 11 jours	Aucune séquelle	6
1999	Homme 41 ans	Alcoolisme chronique et neurochirurgie	Culture et PCR sur le LCR	Méropénem pendant 14 jours	Décès (autre cause)	7
2010	Homme 51 ans	Inconnus	Culture LCR	Panipénem pendant 14 jours	Aucune séquelle	8
2013	Garçon 15 jours	Immaturité de la barrière hémato-encéphalique chez nouveau-né	Culture LCR	Céfotaxime pendant 21 jours	Aucune séquelle	9
2018	Homme 48 ans	Astrocytome pariéto-temporal droit opéré à 41 ans, immunosuppression (témozolomide) chimiothérapie et radiothérapie	Culture selles, PCR selles PCR LCR	Méropénem pendant 14 jours	Aucune nouvelle séquelle (hémiparésie contro-latérale préalable)	Cas actuel

basée sur le témozolomide. Le témozolomide est un agent oral ankylant avec une activité anti-tumorale, utilisé pour les tumeurs neurologiques; ce médicament peut provoquer une lymphopénie profonde (4).

Après la troisième cure de chimiothérapie, le patient est hospitalisé en neurochirurgie en raison de l'apparition d'une hémorragie cérébrale au niveau du site de résection tumorale responsable d'une hémiparésie gauche. Deux jours plus tard, à l'admission aux Soins Intensifs, le patient est somnolent avec un score de Glasgow à 9/15 (E2V3M5), il présente une raideur de nuque et une somnolence, il frissonne puis est fébrile jusqu'à 41°C. Néanmoins, il reste stable sur le plan hémodynamique. L'examen clinique est sans particularité, hormis le déficit neurologique déjà connu. On relève quelques épisodes de diarrhée trois jours auparavant.

Le bilan à la recherche d'un foyer infectieux est réalisé, comprenant une ponction lombaire, des hémocultures, une analyse des urines, des coprocultures et une radiologie thoracique. La biologie sanguine montre un syndrome inflammatoire élevé avec CRP à 55 mg/l et des globules blancs à 8.240/mm<sup>3</sup>, à prédominance neutrophilique (81 %), le reste de la biologie est sans particularité. La ponction lombaire montre une protéinorachie à 1.900 mg/l, une hémorachie avec 1.500 globules rouges/mm<sup>3</sup>, une numération de globules blancs à 195/mm<sup>3</sup> avec prédominance neutrophilique (87 %) et une glycorachie basse à 40 mg/dl. Le diagnostic d'une méningite bactérienne est posé. Un traitement empirique est débuté par ceftriaxone 2 g 2x/j et

acyclovir 10 mg/kg 3x/j. Etant donné l'immuno-dépression liée au témozolomide, le traitement adjuvant par corticoïdes n'est pas initié.

En parallèle de la mise en culture bactérienne du liquide céphalo-rachidien (LCR), une recherche par PCR de différents pathogènes impliqués dans les méningites et encéphalites est réalisée (*Escherichia Coli*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, Cytomegalovirus, Entérovirus, Herpès simplex virus 1 et 2, Varicelle-zoster virus, *Cryptococcus neoformans/gatti* - BioFire® FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel). Ce panel PCR revient négatif pour tous les micro-organismes recherchés. L'examen microscopique direct après coloration de Gram du LCR ne met en évidence aucun microorganisme visible. La culture sur milieu classique à 35°C en présence de CO<sub>2</sub> (5 %) est stérile après 24 heures et est prolongée.

Les coprocultures, réalisées le jour précédant la ponction lombaire, se positivent en 48 heures pour *Campylobacter jejuni*. Face à ce résultat, un panel PCR pour la recherche de pathogènes entériques (BioFire® FilmArray® Gastro Intestinal (GI) Panel) est réalisé sur le LCR, bien que non validé pour cette application. Le panel démontre une positivité pour *Campylobacter spp.* L'ensemencement du LCR sur un milieu adapté à la croissance des *Campylobacter* et placé à 42°C en microaérophilie, permet l'isolement du *Campylobacter jejuni* après 48 heures d'incubation. Par contre, les 7 paires d'hémocul-

tures prélevées au cours de l'épisode n'ont pas présenté de croissance bactérienne décelable.

Selon les «breakpoints» d'interprétation de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - v 9.0, 01/01/2019), le *Campylobacter jejuni* isolé se révèle sensible à l'érythromycine et résistant à la ciprofloxacine et la tétracycline. Un panel d'antibiotiques complémentaire est testé et interprété selon les critères du CA-SFM 2019 (Comité de l'Antibiogramme - Société Française de Microbiologie), démontrant une souche sensible à l'amoxicilline-acide clavulanique et au méropénem avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) à 0,047 mg/l pour ce dernier (Etest®, BioMérieux), mais résistante à l'ampicilline.

Le génotypage de la souche (Multi Locus Sequence Typing - MLST) a été réalisée par le Centre national de référence pour *Campylobacter* (CHU Saint-Pierre, Bruxelles) comme décrit par Dingle et coll. (2001) (5). Les séquences nucléotidiques ont été déterminées en utilisant Bionumerics v7.5 (Applied Maths) et la database MLST de *Campylobacter* a été utilisée pour assigner les allèles, la «sequence type» (ST) et le complexe clonal de la souche (CC) (<http://pubmlst.org/campylobacter/>). Le «sequence type» obtenu (6522) a été décrit plusieurs fois à partir de selles humaines en Europe lors de cas sporadiques de gastroentérite (5).

Le patient a évolué favorablement sous traitement par méropénem 2 g 3x/j en perfusion longue de 3 heures pendant 14 jours. L'évolution, par ailleurs favorable à long terme, fut émaillée par un épisode de crise d'épilepsie type grand mal en raison d'un sous-dosage en acide valproïque, concomitamment au traitement par méropénem.

## DISCUSSION

Les cas de méningite à *Campylobacter jejuni* sont extrêmement rares. Dans la littérature, on relève seulement quatre cas décrits jusqu'à ce jour (Tableau I).

Le premier cas, rapporté en 1980, traitait d'un patient, âgé de 34 ans, opéré à l'âge de 5 ans d'un neuroblastome et porteur depuis l'enfance d'une dérivation ventriculaire interne. Le *Campylobacter* avait été retrouvé dans la culture du LCR. Le patient avait été traité avec succès pendant 11 jours par chloramphénicol 3x/j IV (6).

Le deuxième cas, rapporté en 1999, concernait un patient alcoolique chronique âgé de 41 ans chez qui la méningite fut diagnostiquée

après le drainage d'un hématome intracrânien post-traumatique. Le *Campylobacter jejuni* fut retrouvé dans le LCR par la culture et la PCR. L'évolution clinique fut favorable avec un traitement de 14 jours sous méropénem (7).

Le troisième cas décrit un épisode de méningite à *Campylobacter jejuni* en 2010 chez un adulte de 51 ans, hospitalisé, au Japon, avec des céphalées et un état subfébrile à 38°C. La ponction du LCR avait démontré la présence de cellules nucléées à prédominance mononucléaire. La culture du LCR objectivait le *Campylobacter jejuni*, traité avec succès par panipénem (8).

Le quatrième cas s'est présenté en Grèce en 2013. Il s'agissait d'une méningite à *Campylobacter jejuni* chez un nouveau-né âgé de quinze jours. Arrivé fébrile à l'hôpital (38,8°C), la ponction lombaire avait montré une méningite bactérienne, avec la culture du LCR positive pour *Campylobacter jejuni*. Le patient fut traité par céfotaxime pendant 21 jours, avec succès, sans aucune séquelle neurologique (9).

Du point de vue physiopathologique, le point commun de tous ces cas est la non-intégrité (par effraction ou immaturité) de la barrière hémato-encéphalique. De plus, le tropisme prouvé du *Campylobacter jejuni* pour le parenchyme neurologique est expliqué par le mimétisme moléculaire entre les lipopolysaccharides exprimés par certaines souches de *Campylobacter jejuni* et les gangliosides neuronaux (10). Il est, dès lors, aisé de comprendre le caractère invasif de ce germe dans ces circonstances.

La bactériémie à *Campylobacter jejuni* est, elle, certainement sous-estimée car des conditions microaérophiles et une température jusque 42°C sont nécessaires pour isoler cet organisme dans les hémocultures; c'est un *Campylobacter* thermophile. La bactériémie est détectée seulement dans 1,5/1.000 cas d'infections digestives (7).

Le traitement antibiotique classique des infections à *Campylobacter jejuni* reste à base de macrolides ou de fluoroquinolones malgré le fait que, comme dans le cas de notre patient, jusqu'à 62 % des *Campylobacter jejuni* présentent une résistance acquise aux fluoroquinolones, souvent due à la mutation de *gyrA* (11) (Centre National de Référence *Campylobacter*, Rapport d'activités pour l'année 2012, CHU Saint-Pierre, Bruxelles). Les tétracyclines sont une alternative acceptable, mais souvent peu utilisées en pratique (12). Dans ces circonstances, le choix du méropénem s'est imposé pour favoriser une bonne pénétration au niveau du parenchyme cérébral à travers la barrière hémato-encéphalique.

Cependant, l'expérience nous a montré que la prudence s'imposait quant à l'utilisation concomitante du méropénem et de l'acide valproïque. La concentration sérique de l'acide valproïque diminue de plus de 60 %, à cause d'une interaction au niveau du cytochrome P450 (12). Un monitoring thérapeutique étroit du valproate est recommandé au début du traitement par méropénem avec ajustement de la dose et adjonction d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement anti-épileptique, le cas échéant, comme cela s'avéra nécessaire chez notre patient.

## CONCLUSION

Les méningites à *Campylobacter jejuni* constituent une entité clinique rare et concernent, pour la plupart, des patients immunodéprimés avec une atteinte de la barrière hémato-encéphalique. Le diagnostic dans notre cas fut établi par la technique de PCR sur le LCR. Les hémocultures reviennent rarement positives en raison de caractéristiques intrinsèques du germe. Les méningites à *Campylobacter jejuni*, traitées précocement, présentent une évolution favorable et la majorité des patients ne gardent aucune séquelle neurologique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kaakoush NO, Castano-Rodriguez N, Mitchell HZ, et al.— Global epidemiology of *Campylobacter* infection. *Clin Microbiol Rev*, 2015, **28**, 687-720.
2. Cambier A, Martiny D, Hallin M, et al.— *Campylobacter coli* meningitis in a 57-year-old patient. *Acta Clin Belg*, 2018, **73**, 427-430.
3. Gillespie IA, O'Brien SJ, Frost JA et al.— A case-case comparison of *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* infection: tool for generating hypotheses. *Emerg Infect Dis*, 2002, **8**, 937-942.
4. Gaviani P, Silvani A, Lamperti E, et al.— Rechallenge with temozolomide in recurrent glioma. *Neurol Sci*, 2011, **32**, 247-249.
5. Dingle KE, Colles FM, Wareing DR, et al.— Multi-locus sequence typing system for *Campylobacter jejuni*. *J Clin Microbiol*, 2001, **39**, 14-23.
6. Norrby R, McCloskey RV, Zackrisson G, et al.— Meningitis caused by *Campylobacter fetus* ssp *jejuni*. *Br Med J*, 1980, **1**, 1164.
7. Burch KL, Saeed K, Sails AD, et al.— Successful treatment by meropenem of *Campylobacter jejuni* meningitis in a chronic alcoholic following neurosurgery. *J Infect*, 1999, **39**, 241-243.
8. Kogawa S, Furukawa K.— [*Campylobacter jejuni* meningitis in an immunocompetent adult male]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2010, **50**, 262-264.
9. Tsoni K, Papadopoulou E, Michailidou E, Kavaliotis I.— *Campylobacter jejuni* meningitis in a neonate: a rare case report. *J Neonatal Perinatal Med*, 2013, **6**, 183-185.
10. Gozzard P, Orr D, Sanderson F, et al.— Acute transverse myelitis as a rare manifestation of *Campylobacter* diarrhoea with concomitant disruption of the blood brain barrier. *J Clin Neurosci*, 2012, **19**, 316-318.
11. Wiczorek K, Osek J.— Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. *Biomed Res Int*, 2013, **2013**, 340605.
12. Bede P, Lawlor D, Solanki D, et al.— Carbapenems and valproate: A consumptive relationship. *Epilepsia Open*, 2017, **2**, 107-111.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr N. Layios, Service de Soins Intensifs généraux, CHU Liège, Belgique.  
Email : nathalie.layios@chuliege.be